Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Professor Dr. F. Haffner

Weckversuche mit analeptischen Kombinationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
HELLMUT FRONIUS
aus Sibiu-Hermannstadt / Rumänien

Sibiu-Hermannstadt 1938

Honterus-Buchdruckerei und Verlagsanstalt der evang. Kirche A. B. in Rumänien

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

Dekan: Prof. Dr. W. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Haffner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei der Anwendung der Analeptica als „Wiederbelebungsmittel" ist die Erregungswirkung auf die lebenswichtigen Zentren der Atmung und des Kreislaufes von entscheidender Bedeutung.

Andererseits wird die Weckwirkung dieser Mittel bei ihrer Indikation zur Unterbrechung einer Narkose, wie sie in der Chirurgie gegeben sein kann oder bei Schlafzuständen, sofern diese noch nicht durch Lähmung der vegetativen Zentren gefährlich geworden sind, von größerer Bedeutung sein. Es wird eine Weckung auch hilfreich mitwirken können, wenn es sich um die Behebung eines Kreislaufkollapses handelt. Eine allgemeine zentrale Weckung dürfte auch in jenen leichteren Fällen angebracht sein, in denen körperliche oder geistige Ermüdung den „Tonus" der zentral-nervösen Funktionen herabgesetzt hat oder herabzusetzen droht.

Es ist von vornherein nicht anzunehmen, daß die einzelnen Analeptica auf die vegetativen Zentren und auf die Bewußtseinssphäre gleich stark erregend einwirken. Es sei hier nur etwa an Strychnin und Coffein erinnert. Das erstere besitzt eine leicht nachweisbare starke Wirkung auf das Vasomotorenzentrum, ohne bewußte Funktionen wesentlich zu beeinflussen. Umgekehrt wissen wir von dem letzteren, daß seine schlaf- und ermüdungsverhütende Wirkung viel deutlicher ist als etwa seine Erregungswirkung auf das Atemzentrum. Es scheint aus diesem Grunde zur vollständigen Charakterisierung der Analeptica notwendig, neben ihrer Wirkung auf Atmung und Kreislauf auch ihre Weckwirkung für sich festzustellen. Es geschieht dies bisher am sichersten mittels einer Auswertung gegenüber einer zentralen Narkose.

Die folgenden Versuche befassen sich mit einer solchen Auswertung, wobei wir uns auf den Sonderfall einer Veronalnarkose am Kaninchen beschränkten und die Zufuhr des Weckmittels durchweg auf intravenösem Wege vornahmen.

Weckversuche sind in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden. Das Folgende beschäftigt sich daher vor allem mit einigen bisher weniger eingehend untersuchten Analeptica (Pikrotoxin, Ephedrin, Coffein und Neospiran).

In der Literatur finden sich über die Weckwirkung dieser Stoffe folgende Angaben:

Die Weckwirkung von Neospiran aus Paraldehyd-, Urethan-, Chloralhydrat- und Veronalnatrium-Narkose ist am Kaninchen bei subkutaner und intravenöser Anwendung von Haffner und Glauner untersucht und beschrieben worden. Über klinische Erfahungen berichteten u. a. Schellong und Baetzner, die „die starke zentrale Wiederbelebungswirkung des Orthophthalsäurebisdiaethylamids bei akuten lebensbedrohlichen Zuständen verschiedenster Wirkung" beobachteten und beschrieben. Die zur Weckung notwendigen Dosen wurden beim Kaninchen bei 0,05—0,1 g pro kg bei i. v. und bei 0,01—0,04 g pro kg bei subkutaner Anwendung gefunden. Die Weckwirkung sei bei tiefer Narkose vorübergehend.

Angaben über Weckung durch Pikrotoxin finden sich bei Gottlieb und Schmiedeberg, denen es durch kleine subkutane Pikrotoxingaben gelang, Kaninchen aus Paraldehydnarkose und tiefem Chloralschlaf zu wecken und dauernd wachzuhalten. Gottlieb berichtet, daß „man die durch Substanzen der Aethylgruppe bedingte Narkose des Großhirns durch kleine Pikrotoxindosen aufheben kann und daß Pikrotoxin nur in solchen Dosen etwas leistet, welche zugleich krampferregend wirken, während kleine Gaben in tiefer Narkose unwirksam bleiben." Bei Schmiedeberg heißt es wörtlich: „Es ist bemerkenswert, daß die mit Paraldehyd bis zur völligen Bewußtlosigkeit narkotisierten Kaninchen nach Pikrotoxingaben von 0,5—1,0 mg bei subkutaner Einspritzung in kürzester Zeit soweit wiederbelebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen."

Weiterhin seien die Untersuchungen von Wieland und Pulewka erwähnt, die eine Auswertung von Schlafmitteln gegenüber Pikrotoxin versuchten und die von Kreitmair, der an Ratten und Hunden seine Gegenwirkung gegenüber einer tödlichen Luminalvergiftung feststellte. Mit der Bekämpfung von Barbitursäurevergiftungen haben sich weiterhin vor allem amerikanische Forscher beschäftigt.

Maloney, Fitch und Tatum fanden Pikrotoxin wirksam gegen akute Vergiftung mit Amytal, Pernokton und Nembutal.

Linegar, Dille und Koppanyi, ebenso Gower und Van de Erve bestätigen die gute Pikrotoxinwirkung bei Natriumbarbital an Hunden. Wie Maloney und Koppanyi feststellten, kann die gute Weckwirkung mit Pikrotoxin aus Barbituratnarkose bei Morphiumnarkose nicht erreicht werden. Am Menschen haben Koppanyi und seine Mitarbeiter in neuester Zeit relativ hohe Dosen Pikrotoxin intravenös als Gegengift bei Barbitursäurevergiftungen mit Erfolg angewandt (Krantz, Carr, Beck).

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die Weckwirkung von Coffein gegenüber einer Aethylalkoholnarkose am Hund liegen von Binz vor. Es ergab sich folgendes Wirkungsbild: „Das willenlos daliegende, keiner Bewegung fähige Tier, wird plötzlich lebendig, läuft in äußerster Unruhe umher." Schoen fand, daß sich die weckende Wirkung des Coffeins (Kaffee) am Menschen nach mäßigem Alkoholgenuß auf psychische Funktionen erstreckt. Bei schweren Alkoholvergiftungen mit Lähmungserscheinungen sei der Nutzen von Coffein umstritten. Bei höheren Coffeindosen ergab sich beim Tierexperiment Lähmung der Körper- und Labyrinthreflexe. Die Unterbrechung einer ½ Stunde dauernden Narkose mit 4,0 ccm Alkohol pro kg (an einer Katze peroral angewandt) gelang durch subkutane Injektion von 50 mg Coffein natr. benz. Beim intakten Kaninchen war die subkutane Coffeininjektion 4mal schwächer als die intravenöse. Andererseits sei die Dauer der weckenden Coffeinwirkung innerhalb bestimmter Grenzen einerseits von der Dosis, dann aber auch von der Dauer der Narkose vor der Injektion abhängig. Die Aussicht einer anhaltenden Weckung sei um so größer, je länger die Narkose schon besteht. Der Dosenbereich guter Weckwirkung war gering, da bei höherer Dosierung immer auch schon Lähmungserscheinungen auftraten.

Kreitmair gelang es an Ratten, tiefe Veronalnarkose durch Coffein pur. bei i. v. Anwendung vorübergehend, bei intraperitonealer Anwendung, obzwar erst mit späterem Eintritt der Weckwirkung, dauernd und ohne Nebenerscheinungen zu durchbrechen.

Tartler fand in seinen Untersuchungen an Medinalnarkotisierten Ratten dauernde Unterbrechung des Schlafes bei sub-

kutaner Gabe von 15 mg Coffein, nach geringer Erhöhung der Gaben Lähmungserscheinungen und bei 20 mg Krämpfe.

Gegenüber einer leichten Chloralhydratnarkose fanden Wagner an weißen Ratten bei subkutaner, Airilla an Kaninchen bei intravenöser Gabe das Coffein weckend wirksam. Airilla bezeichnet die Coffein-Weckwirkung als von temporärem Wert; desgleichen Barlow, der sie an Pentobarbital behandelten Kaninchen beobachtete. Wagner stellt eine günstige Coffeinwirkung nur bei geringen Chloralhydratmengen fest, hingegen eine ungünstige, lähmende Wirkung, wenn man die Chloralhydrat- oder Coffein- oder beide Dosen steigere. Ebenso fand Pilcher an Kaninchen in Chloralnarkose kleine Coffeingaben antidotisch wirksam; große dagegen verstärkten die Narkose.

Wie Isaak berichtet, wird die Wirkung intravenös gegebenen Kampfers durch Zusatz von Coffein Natr. salicyl. — 0,1 g — am Chloralhydrat-Kaninchen verstärkt. Andererseits wissen wir von Gottlieb, der die Versuche an Kaninchen in Paraldehydnarkose durchführte, daß nach peroraler Einnahme von 1 g Kampfer allein, das Tier sich nach 30 Minuten „spontan aufgerichtet und zu entfliehen versucht, überhaupt einen völlig wachen Eindruck gemacht habe."

Schon Airilla und Morita beobachteten beim Chloralhydrat-Kaninchen nach intravenöser Injektion von 20 mg Ephedrin Erwachen der Tiere. Ihre Feststellung der stärkeren Wirksamkeit von Ephedrin verglichen mit Coffein gegenüber Chloralhydrat ist später von Barlow bestätigt worden.

Kreitmair berichtet von der antagonistischen Wirkung des Ephedrins bei Vergiftung mit Skopolamin und einer Skopolamin-Morphin-Kombination an Katzen und Hunden. Es wurde vollständige Erholung der Tiere erreicht.

Von einer deutlichen Verminderung einer Chloretonnarkose bei intravenösen Ephedringaben berichteten Raginsky und Bourne. Sie beschrieben auch Experimente an Hunden und Beobachtungen an Menschen im Montreal General Hospital, aus denen hervorgeht, daß rektale Avertinnarkose durch die Anwendung von Ephedrin unterbrochen oder beträchtlich gekürzt werden kann. In 2 Fällen seien spontane Sprechversuche unter-

nommen worden. Doch trat bei diesen Patienten im Gegensatz zu den Hunden kein plötzliches Erwachen ein, was auf die viel kleineren Ephedrindosen zurückgeführt wurde.

Nach Moritsch erfährt die Luminal-, Veronal- und Somnifen-Narkose am Kaninchen bei intravenöser Ephetoninanwendung eine Vertiefung, während Paraldehyd- und Avertin-Narkose (subkutan ausgeführt) ausnahmslos unterbrochen wurden. Wie Zipf und Mertins mitteilten, hatte Ephedrin gegenüber Avertin bei Versuchen an Ratten keine sofortige Weckwirkung, es verkürzte aber die Narkose-Dauer und verminderte die Narkosetiefe. Wirksam wurden Gaben von 1,0—10,0 mg pro kg Körpergewicht gefunden; kleinere Gaben waren unwirksam, höhere führten zum Tode. Bei Barbitursäurevergiftungen fanden auch Maloney, Fitch und Tatum das Ephedrin unwirksam. Andererseits bezeichneten Linegar, Dille und Koppanyi die Wirkung von kleinen Adrenalin- und Ephedringaben an Barbitursäure vergifteten Tieren vorzüglich, nach vorausgehender Pikrotoxininjektion. „Die haemodynamischen Effekte, die nach Pikrotoxingaben eintreten, waren ausgesprochener und anhaltender."

Am Menschen wurde die schlafhemmende Wirkung von Ephetonin und Ephedrin in Fällen von Narkolepsie von Janota und auch von Daniels und Doyle (Mayo Clinik) beobachtet.

Von Isenberger und Rice haben wir eine Mitteilung, wonach Ephedrinsulfat 0,85—3,1 mg intracisternal angewandt, die durch intracisternale Natriumamytal hervorgerufene Atemlähmung bei Hunden verkürzt. Ebenso beschleunigte Ephedrinsulfat bei der durch Procain hydrochlor. hervorgerufenen Atemlähmung die Rückkehr der Reflexe.

Während von Ide und Langendries ein Fall von Veronalvergiftung mit Strychnin erfolgreich behandelt wurde, empfiehlt Nierhoff die Anwendung des Ephedrins bei Veronalvergiftung. Er versuchte durch Untersuchungen an Ratten und Katzen den Antidotwert des Ephedrins gegen Teilerscheinungen der Veronalvergiftung zu beweisen. Nach Kreitmair ist es am Hund wie an der Katze möglich, durch intravenöse Verabreichung von Ephedrin die Narkose mit Barbitursäurederivaten sofort zu durchbrechen. Die Reflexe traten schon 1—2 Minuten nach

intravenöser Injektion auf. Die antagonistische Beeinflussung der Pernoctonnarkose sei dabei am geringsten, während andererseits die Evipan-, die Phanodorm- und die Veronalnarkose so vollständig durchbrochen werde, daß die Tiere in der Regel nach kurzer Zeit sich zu bewegen und aufzustehen versuchten.

Kreitmair machte Weckversuche mit Ephedrin an Hunden, die mit Veronalnatrium (0,2—0,3 g pro kg) bei intramuskulärer Verabreichung narkotisiert worden waren. Die Weckwirkung äußerte sich schon nach 1—2 Minuten in Bewegungen der Tiere. Weiterhin fand er, daß Strychnin, Coffein und Pikrotoxin tödliche Luminalvergiftung in geeigneten Dosen zu beheben vermochten. Ephedrin, das unter den genannten Krampfgiften die größte Wirkungsbreite hatte, blieb unwirksam. Es konnten weiterhin die Angaben der Literatur, wonach zwischen Barbitursäuren und einigen zentral erregenden Giften ein „reziproker Antidotismus" bestehe, bestätigt und festgestellt werden, daß die Art und der Grad der Wirksamkeit wesentlich von dem Zeitpunkt der Verabreichung des Gegengiftes und der Art der Verabreichung abhängig sei.

Zipf weist darauf hin, daß es zur optimalen Weckung notwendig sei, für das vorliegende Narkoticum auch das hierfür besonders geeignete Weckmittel anzuwenden, daß Narkoticum und Weckmittel so zusammenpassen müssen, wie „Schloß und Schlüssel".

Weckversuche mit Pikrotoxin und Ephedrin stammen von Barlow. Er hebt die gute, aber rein additive Wirkung von Pikrotoxin und Ephedrin hervor. Es besteht gegenüber verschiedenen Narkotica allerdings auch eine verschieden starke Wirksamkeit. Gegenüber Chloralhyrat und Avertin wird Pikrotoxin und Ephedrin von anderen Kombinationen übertroffen; gegenüber Pentobarbital fand Barlow diese Kombination jedoch am günstigsten.

Arnett teilt einen Fall von Amytalvergiftung bei einem 3¾jährigen Kind mit, welches durch perorale Verabreichung von 0,05 g Ephedrin und 0,00065 g Pikrotoxin gerettet wurde.

Zipf gelang es, während Albus bei subkutaner Anwendung von Cardiazol-Ephedrin keine wesentlich andere Wirkung als bei Cardiazol allein fand, die deutliche Überlegenheit einer

Kombination von Cardiazol und Ephedrin gegenüber Cardiazol allein, bei intravenöser Verabreichung an Ratten nachzuweisen.

Am Schluß dieser kurzen Literaturübersicht über die Weckwirkungen von Neospiran, Pikrotoxin, Coffein und Ephedrin sei noch auf die Referate und Literaturzusammenstellung, die andere als Weckmittel angewandten Analeptica betreffen, in den „Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft", 12. Tagung 1935, hingewiesen. Ferner seien in diesem Zusammenhang noch erfolgreiche Weckversuche mit Follikulin und Testishormon von Störtebecker erwähnt.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere benutzten wir, wie schon gesagt, Kaninchen. Die Tiere wurden in der Regel im Laufe der Monate wiederholt zu Versuchen herangezogen, wobei jedoch darauf gesehen wurde, daß mindestens 4—5 Tage (in einzelnen Fällen 3 Tage) zwischen den Versuchen lagen. Wir haben dabei den Eindruck gewonnen, daß bei häufiger Wiederholung erhebliche Änderungen der Empfindlichkeit, vor allem gegenüber Veronalnatrium, eintraten. Die Tiere wurden vor dem Versuch nicht auf Hunger gesetzt. Die narkotisierende Substanz wurde intravenös verabreicht und auf Grund von Vorversuchen so bemessen (0,18 g Veronal natrium pro kg Körpergewicht in 10% iger Lösung), daß eine mehrstündige 5—7 Stunden anhaltende Narkose eintrat. Die Tiefe der Narkose entsprach dem annähernd vollen Toleranzstadium. Die Tiere hielten Seitenlage und waren durch starke mechanische Reize (Schwanzkneifen) höchstens zu einem vorübergehenden Heben des Kopfes, nie aber zu einer durch Aufsitzen oder Davonlaufen gekennzeichneten Aufweckung zu bringen. Dieses annähernde Toleranzstadium trat im allgemeinen ½—1 Stunde nach der intravenösen Injektion ein. Die Verabreichung der Analeptica geschah ebenfalls intravenös und zwar ½—1 Stunde nach Eintritt der Seitenlage. Das Verhalten der Tiere wurde fortlaufend über mehrere Stunden kontrolliert, wobei in erster Linie das Wachwerden in seinen verschiedenen Graden, Äußerungsformen und in seiner Dauer protokolliert wurde. Die bei der Injektion der Analeptica verabfolgte Flüssigkeitsmenge betrug in der Regel zwischen 5 und 10 ccm pro kg Körpergewicht.

Versuche.

Die Versuche sind im folgenden tabellarisch wiedergegeben. Es ist erklärlich, daß nicht jeder Versuch technisch vollkommen geglückt ist, insbesondere mißlang es ab und zu, die Dosis der Analeptica intravenös zu geben. Derartige Versuche sind in der Tabelle weggelassen. Dagegen sind selbstverständlich die Versuche aufgenommen, bei denen zwar die Weckung mißlungen, der Versuch aber in technischer Beziehung in Ordnung war.

A. Einzelstoffe.

NEOSPIRAN.

Normaltier.

Dosis in 2%. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	O. B.
0,0075	Aufgeregtes Umherlaufen mit krampfhaften Muskelspannungen.
0,01	Krampf mit Atemstillstand, Erholung nach künstlicher Atmung.

NEOSPIRAN.

Veronaltier.

Dosis in 2%. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	Heben des Kopfes, Aufrichten der Vorderhand, nach 15 Min. Seitenlage.
0,005	Ohne Wirkung.
0,006	Ohne Wirkung.
0,0075	Sofort in Bauchlage und Aufspringen, atakt. Fortbewegung, nach 45 Min. in Seitenlage, nach Reizung aufspringend.
0,01	Geht vorübergehend in Bauchlage mit Fortbewegungsversuchen, nach 25 Min. erneut in Bauchlage, im Kopfe wach.
0,01	Krampfhafte Laufbewegungen der Beine, nach 2 Min. vorübergehend Vorderhand aufgerichtet, Kopf gestellt, früher wach als Normaltier.
0,01	Sofort in Hockstellung mit Fortbewegung, nach ¾ St. wieder in Bauchlage.
0,012	Sofort ½ Min. dauernder starker Krampf der gesamten Muskulatur, darauf in Hockstellung, mit atakt. Fortbewegung, voll orientiert, nach ½ St. wieder in Seitenlage.
0,02	Krampfhafte Bewegungserscheinungen, mit vorübergehender Bauchlage.
0,02	Streckkrampf mit Atemstillstand, nach Erholung starke Erregung der Atmung, aber keine weitere Weckwirkung.
0,03	Nach anfänglichem Laufkrampf in Hockstellung mit Fortbewegung, nach 30 Min. wieder in Bauchlage.
0,04	Streckkrampf mit Atemstillstand, ohne wesentliche Weckwirkung.
0,5	Krampftod.

PIKROTOXIN.

Normaltier.

Dosis in 1 p.m.Lösg. g/kg	Wirkungen
0,0005	O. B.
0,00075	Sperrung und Krampfbereitschaft.
0,001	Sperrung und Krampfbereitschaft.
0,0015	Nach 3 Min. Krampf mit Speichelfluß, Krampfbereitschaft mit Erholung.

PIKROTOXIN.

Veronaltier.

Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,0005	Nach 10 Min. Aufrichten des Vorderfußes, nach 1 St. Hockstellung (0,15 Veronal Na.).
0,0005	Nach ½ St. in Bauchlage.
0,00075	Sofort Aufrichten mit Fortbewegungsversuchen, nach 1 St. wieder Bauchlage.
0,00075	Nach ½ St. ziemlich plötzlich vollkommen wach, orientiert und lebhaft umherlaufend.
0,001	Sofort in Hockstellung, nach 5 Min. spontane atakt. Fortbewegung mindestens ½ St. anhaltend.
0,001	Sofort wach, orientiert, lebhaft umherlaufend, mindestens 1 St. anhaltend.
0,001	Sofort Hockstellung, nach 5 Min. Krämpfe, nach 20 Min Tod.
0,0013	Sofort kurzdauernde Krämpfe, zunächst keine besondere Weckung, erst nach 3½ St. geweckt.
0,0015	Sofort in Hockstellung, die anhält.
0,002	Nach 4 Min. Aufrichten auf der Vorderhand, nach ¼ St. auf Reiz Hockstellung und ataxiefreie, langsame Fortbewegung, wach.
0,003	Sofort in Bauchlage, nach ¾ St. schwerfällige Fortbewegung, nach 3 St. wieder in Seitenlage.
0,004	Sofort in Bauchlage, auf Reiz Fortbewegung, nach 8 Min. Krampfbereitschaft, nach 15 Min. schwere Krämpfe, fast 1 St. anhaltend.
0,005	Sofort Bauchlage, Allgemeinkrämpfe, fast 2 St. anhaltend.

COFFEIN NATR. BENZ.

Normaltier.

Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	Schreckhaft.
0,01 0,05 0,1	Erhöhte Munterkeit und Beweglichkeit, Erregung.
0,2	Bewegungen sperrig.
0,3	Laufkrämpfe, Streckkrampf, Erholung.

COFFEIN NATR. BENZ.

Veronaltier.

Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,001	Nach ¾ St. Einnahme der Hockstellung.
0,005	Geht sofort in Hockstellung, auf Reiz atakt. Fluchtversuch. Nach einer St. wieder Seitenlage mit erhaltener Weckbarkeit.
0,01	Hebt nach 4 Min. Kopf, Aufrichtversuch nach 6 Min., Laufversuch nach 14 Min., nach 24 Min. wieder in Bauchlage.
0,01	Geht nach 4 Min. in Hockstellung, nach 11 Min. spont. atakt. Fortbewegung, nach 1 St. Seitenlage mit erhaltener Weckbarkeit.
0,05	Hebt sofort Kopf, nach 7 Min. erfolgloser Aufrichtversuch, nach 1 St. Hockstellung, nach 1½ St. lebhafte atakt. Fortbewegung.
0,05	Geht sofort in Hockstellung, nach 21 Min. auf Reiz kurze Fortbewegung auf Vorderfuß, fällt mit Hinterfuß immer wieder in Seitenlage.
0,1	Bleibt in Seitenlage, Aufrichtversuch nach 1 St.
0,1	Nach 1 St. Aufrichtversuch, nach 1¾ St. Hockstellung und atakt. Fortbewegeung auf Vorderfuß.
0,1	Nach 3 Min. in Hockstellung, macht atakt. Bewegungsversuche, nach 1 St. atakt. Fortbewegung mit deutlicher Orientiertheit.
0,1	Nimmt sofort Bauchlage ein, nach ½ St. lebhafte Bewegungsversuche, nach ¾ St. Hockstellung.
0,15	Richtet sich sofort auf und läuft atakt. weg, nach 1 St. ataxiefrei und orientiert.
0,15	Hebt nach 20 Min. den Kopf, nach 40 Min. Einnahme der Bauchlage, nach 50 Min. wieder Abnahme der Wirkung.
0,2	Hebt nach 20 Min. den Kopf, nach 1 St. Einnahme der Bauchlage und bleibt so.

Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,3	Bleibt zunächst in Seitenlage, ab 1½ St. vorübergehend Aufrichten und Wegspringen.
0,35	Sofort unruhig, Zittern der Extremitäten, Entwicklung von Krämpfen, Tod nach etwa 3 St.
0,4	Bleibt zunächst in Seitenlage, nach 9 Min. Vorderfuß aufgerichtet, mit späterem Rückfall in Seitenlage.
0,5	Sofort Zitterkrampf bei Strecken der Extremitäten, bleibt auf Reiz reaktionslos.

EPHEDRIN.

Normaltier.

Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,02	Aufregung, Protrusio bulbi.
0,05	Aufregung, Atembeschleunigung, Hinterfuß in Seitenlage.
0,06	Stärkere Atembeschleunigung.
0,07	Atembeschleunigung, Krampfbereitschaft.
0,08	Bewegungen sperrig, Muskelzittern.
0,09	Bauchlage, zunehmende Lähmung bis Seitenlage, später teilweise Erholung, Tod nach 24 St.

EPHEDRIN.

Veronaltier.

Dosis in 10%. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,01	Sofort in Bauchlage, nach 1 St. auf Reiz Fortbewegung, ataktisch.
0,02	Sofort Bauchlage, nach 2 St. nach Reiz vorübergehend in Hockstellung.
0,02	Sofort Aufrichten der Vorderhand, nach 3 Min. auf Reiz Fortbewegung, ataktisch.
0,05	Sofort Bauchlage, nach 7 Min. spontane Fortbewegung, ataktisch, desorientiert.
0,05	Sofort Aufrichten der Vorderhand, nach ¾ St. Fortbewegungsversuch.
0,05	Sofort in Bauchlage, nach 2 Min. kurzer spontaner Fortbewegungsversuch, nach ¾ St. Vorderhand aufgerichtet und Bewegungsversuche.
0,06	Kommt erst nach 19 Min. in Bauchlage.
0,08	Sofortiger Krampf mit Atemstillstand, Erholung.
0,1	Tod während der Injektion.

B. Zwei-Stoff-Kombinationen.

NEOSPIRAN — PIKROTOXIN.

Normaltier.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	0,00075	Nach Injektion zunächst nur Krampfbereitschaft, nach ca. ¼ St. typischer Pikrotoxinkrampf, nach ¾ St. Erholung.
0,0075	0,001	Nach Injektion allgemeine Erregung, nach 20 Min. Krampf mit tödl. Ausgang.

NEOSPIRAN — PIKROTOXIN.

Veronaltier.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	0,0005	Nach Injektion Kopf erhoben, typische Neospiranhaltung, Atembeschleunigung, Aufrichten der Vorderhand, nach 6 Min. Stehversuch, nach 50 Min. Fortbewegung, atakt., später wieder Seitenlage.
0,005	0,00075	Sofort Hockstellung, auffällig rege, nach 3 Min. atakt. Gehversuche.
0,0075	0,00075	Richtet sich nach 4 Min. auf Vorderhand auf, nach 9 Min. Fortbewegung, ataktisch, schläft wieder ein.
0,0075	0,00075	Sofort Hockstellung, hüpft nach 1 Min. atakt. davon, nach ca. 1 St. Seitenlage.
0,0075	0,00075	Sofort Hockstellung, bald wieder Seitenlage.
0,0087	0,00087	Sofort Stehversuche, hüpft nach ½ St. atakt. herum, dazwischen Bauchlage.
0,01	0,00075	Springt nach der Injektion weg, nach 15 Min. fast normal, orientiert, frißt, hält mindestens 2 St. an.
0,01	0,00075	Hockt sofort nach der Injektion, springt nach 1 Min. davon, ohne Ataxie orientiert, Bewegungsdrang, lebhaft.
0,01	0,001	Springt gleich auf, nach 6 Min. wieder Seitenlage.
0,0125	0,00125	Hockt sofort, nach 27 Min. atakt. fortgehüpft, bleibt mindestens 3 St. wach.
0,0125	0,00075	Krampf ohne allgemeine Weckung. Tier aber wach geworden.
0,015	0,00075	Springt sofort auf, Ohren aufgerichtet, Augen lebhaft glänzend, nach 6 Min. atakt. fortgesprungen.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,015	0,0005	Hockt sofort auf, aufmerksam „gespitzte Ohren", bleibt wach.
0,015	0,001	Springt unter Krampferscheinungen sofort davon, Hinterhand ataktisch, lebhaft.
0,02	0,0005	Während der Injektion kurzdauernder Krampf, nach der Injektion aufgehockt, versucht fortzuspringen, nach 1 Stunde Rückfall in Seitenlage.

Veronaltier.

Pikrotoxin Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Neospiran Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,02	0,00075	Während der Injektion auffällige Muskelspannung, die ca. 8 Min. anhält. (Neospirankrampf.) Nach 10 Min. aufgehockt, hüpft lebhaft umher, wenig ataktisch, orientiert, bleibt wach.
0,02	0,001	Nach Injektion kurzdauernder Krampf, anschließend atakt. davongesprungen, nach 34 Min. voll wach.

NEOSPIRAN — COFFEIN NA. B.

Normaltier.

Neospiran Dosis in 2%. Lösg. g/kg	Coffein Na. b. Dosis in 10%. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005	0,05	Krampfbereitschaft von ca. 30 Minuten Dauer.
0,005	0,1	Krampfbereitschaft.
0,01	0,1	Während der Injektion Krämpfe und Tod.

Veronaltier.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,005 (0,5% Lösg.)	0,075 (1% Lösg.)	Sofort Aufrichten des Kopfes und der Vorderhand, nach 5 Minuten wieder Seitenlage.
0,0075 (0,5%. Lösg.)	0,05	Sofort kurzes Aufrichten von Kopf und Vorderhand. Nach 10 Minuten Rückfall in Seitenlage und erneutes kurzes Aufrichten.
0,01	0,05	Nach 5 Min. Bauchlage, nach 7 Min. wieder Seitenlage, nach ½ Stunde Aufrichten von Kopf und Vorderfuß.
0,01	0,1	Nach der Injektion krampfhafte Streckkung der Extremitäten. Einnahme der Bauchlage und allgemeines Wachwerden. Nach 20 Min. Rückfall zur Seitenlage.
0,02	0,1	Während der Injektion zunehmende Unruhe, aufgehockt. Das Tier springt aus dem Kasten, zeigt Krampfbereitschaft. Nach 3 Min. Streckkrampf, nach 2 St. ataktische Fortbewegung.
0,03	0,1	Während der Injektion Krämpfe. Nach 5 Min. Exitus.

EPHEDRIN — NEOSPIRAN.

Normaltier.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,005	Noch während der Injektion starke Unruhe, danach kurzer Krampf, noch längere Zeit erregt.
0,1	0,01	Krampftod.

Veronaltier.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,025	0,025	Nach 20 Min. spontan aufgehockt, nach 40 Min. wieder in Seitenlage.
0,025	0,005	Nach Injektion sofort Bauchlage, nach 13 Min. wieder in Seitenlage.
0,031	0,0062	Erhebt sich bis zur Bauchlage.
0,037	0,0075	Nach Injektion Kopf erhoben, Aufrichten des Vorderkörpers, krampfhafte Laufbewegungen, nach 1 Stunde wieder in Seitenlage.
0,05	0,0025	Sofort aufgehockt, macht sehr geweckten Eindruck. Nach 4 Min. Fortbewegungsversuch. Nach 2 Stunden wieder in Seitenlage.
0,05	0,005	Nach Injektion Atem- und Herzstillstand, nach künstlicher Atmung Neospirankrampf, nach ½ Stunde Seitenlage.
0,05	0,0075	Noch während der Injektion unruhig, hockt sich auf. Nach 4 Minuten Ohren gespitzt, Fortbewegung auf Reiz, später zeitweiliger Rückfall in Seitenlage.
0,062	0,0031	Nach 4 Minuten in Bauchlage, Kopfhoch-Haltung. Bleibt wach ohne volle Bewegungsfähigkeit.
0,075	0,0037	Hockt nach Injektion auf, nach 14 Min. Krampf, nach 1 Stunde vollkommen geweckt, frißt.
0,075	0,005	Hockt nach 2 Minuten, kommt wieder in Bauchlage, motorische Unruhe.
0,1	0,01	Unruhe während der Injektion, nach 2 Min. Atemlähmung und Tod.

COFFEIN NA. B. — PIKROTOXIN.

Normaltier.

Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,0005	O. B.
0,1	0,00075	Atembeschleunigung, sperrig, schreckhaft, Krampfbereitschaft.
0,1	0,0005	Nach 10 Min. typischer Pikrotoxinkrampf, nach ½ Stunde Tod.

Veronaltier.

Coffein Na.b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,0005	Sofort Bauchlage, nach 9 Min. aufgehockt, nach 12 Min. atakt. Fortbewegung, nach 15 Min. beschnuppert das Tier die Umgebung.
0,05	0,0005	Nach Injektion Vorderhand in Bauchlage, nach 27 Min. aufgehockt.
0,1	0,00025	Nach Injektion fluchtartig weggesprungen, dabei atakisch, nach 2 St. völlig geweckt, normal beweglich.
0,1	0,0005	Sofort Kopf erhoben, Vorderkörper aufgerichtet, nach ½ St. aufgehockt, Fortbewegung, ataktisch, nach 2 St. normal beweglich, wach.
0,1	0,0005	Nach 1 Min. spontan aufgehockt, nach 10 Min. ataktische Fortbewegung.
0,1	0,00075	Sofort ataktisch weggehüpft, „Ohren gespitzt", nach ½ St. keine Ataxie mehr, orientiert.
0,1	0,001	Behält nach Injektion Seitenlage, nach 40 Min. plötzlich aufgehockt, nach 12 St. Tod.
0,1	0,0015	Nach Injektion springt das Tier sperrig weg, nach 23 Min. geweckt, ataxiefrei.
0,1	0,003	Sofort erregt, fluchtartig davongesprungen, nach 21 Min. typischer Pikrotoxinkrampf.

COFFEIN NA. B. — EPHEDRIN.

Normaltier.

Coffein Na.b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,032	0,016	O. B.
0,066	0,033	Ataktisch, sperrige Bewegungen.
0,1	0,05	Während der Injektion unruhig, Krampfbereitschaft.
0,15	0,075	Krampfbereitschaft, nach 20 Min. allgemeine Aufregung, trommelt mit den hinteren Extremitäten.
0,1	0,1	Nach 2 Minuten Lähmung.

Veronaltier.

Coffein Na.b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,01	0,05	Vorderhand geht in Bauchlage.
0,02	0,05	Erhebt sich allmählich, hockt nach 1¼ St. und versucht sich fortzubewegen.
0,02	0,02	Nach 1 Stunde Bauchlage, Hinterhand kommt später wieder in Seitenlage.
0,05	0,003	11 Min. nach der Injektion Fortbewegung und Ataxie. Nach 25 Min. wach, orientiert.
0,05	0,003	Nach 1¼ St. atakt. Fortbewegung.
0,05	0,01	Aufrichten und Fortbewegungsversuch erst nach ½ Stunde.
0,05	0,01	Nach 15 Min. Vorderhand in Bauchlage, nach 35 Min. aufgehockt und wach, anhaltend.
0,05	0,01	Erst nach 50 Min. Aufrichtversuche.
0,05	0,01	Gleich nach der Injektion Aufrichtversuche, nach 1 Stunde Bauchlage, zentral geweckt.
0,05	0,01	Nach der Injektion Aufrichtversuche, Vorderhand in Bauchlage, Schnuppern, „Ohren gespitzt".
0,05	0,02	Nach der Injektion sofort Fortbewegung, ataktisch, nach 1¼ Stunde fortgesprungen, nach 2 Stunden lebhafte Fortbewegung, ataxiefrei.
0,05	0,02 (1%. Lösg.)	Sofort lebhafte Fortbewegung, nach 1¼ Stunde Rückfall in Seitenlage, nach 2 Stunden wieder aufgehockt, wach, Fortbewegung.

Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,03 (1% Lösg.)	Sofort Fortbewegung, Perioden des Wachseins wechseln mit Schlaf.
0,1	0,01 (1% Lösg.)	Nur Aufrichtversuche.
0,1	0,01 (1% Lösg.)	Sofort Fortbewegung, nach 10 Min. wieder in Seitenlage, auf Reiz jedoch Fortbewegungsversuche.
0,1	0,01 (1% Lösg.)	Nach der Injektion Bauchlage, Ohren gespitzt, nach 50 Min. Fortbewegung ataktisch, orientiert, zeitweiliger Rückfall in Seitenlage.
0,1	0,02 (1% Lösg.)	Erhebt sich in den ersten Minuten nach der Injektion in Bauchlage und bewegt sich nach ¾ Stunde atakt. fort, bleibt geweckt, frißt nach 2 Stunden.
0,1	0,02 (1% Lösg.)	Gleich nach der Injektion springt das Tier ataktisch fort, ohne Rückfälle wachgeblieben.
0,1	0,03 (1% Lösg.)	Nach der Injektion sofort Bauchlage, nach 5 Min. aufgehockt und davongesprungen, nach 1¼ Stunde frißt das Tier, Fortbewegung nur wenig ataktisch, keine Rückfälle.
0,1	0,03 (1% Lösg.)	Hüpft sofort weg, zunächst ataktisch und desorientiert, nach 3½ Stunden völlig wach.
0,1	0,04 (1% Lösg.)	Gleich Bauchlage, nach 6 Min. aufgehockt, nach ½ Stunde ataktisch fortbewegt, nach 1 Stunde ataxiefreie Fortbewegung.
0,1	0,05 (1% Lösg.)	Nach der Injektion Bewegungsversuche, ataktisch und desorientiert, Seitenlage nicht mehr geduldet.

Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,1	0,05 (1% Lösg.)	8 Min nach der Injektion in Bauchlage, nach 20 Min. fortbewegt, nach 1 Stunde orientiert.
0,1	0,02	Nach der Injektion Bauchlage, „Ohren gespitzt", bewegt sich nach 11 Min. ataktisch fort, nach ¾ Stunde orientiert, beschnuppert die Umgebung, nur geringe Ataxie.
0,1	0,04	In der ersten halben Stunde nur Vorderhand in Bauchlage, nach 40 Min. erst ataktische Fortbewegung.
0,1	0,05	Nach 17 Min. Bauchlage, nach 22 Min. fluchtartige Fortbewegung, zentral geweckt.
0,1	0,05	Nach der Injektion gleich aufgehockt, bewegt sich nach 39 Min. ataktisch fort, zentral geweckt, schnuppert.
0,1	0,05	Nach der Injektion Kopf erhoben, Vorderhand in Bauchlage, schleppt sich nach ½ Stunde beschwerlich weg.
0,1	0,05	Während der Injektion unruhig. Nach 5 Min. bei Annäherung davongesprungen.
0,1	0,05	Gleich aufgehockt, schleppt sich nach 7 Min. fort, geweckt.
0,1	0,05	Nach 8 Min. aufgehockt, nach 33 Min. Fortbewegung, ataktisch, nach 3 Stunden ohne Ataxie.
0,1	0,05	Sofort in Bauchlage, nach 9 Min. Fortbewegung ataktisch, nach 6 Stunden noch ataktisch, sonst völlig wach.
0,1	0,06 (1% Lösg.)	Nach Injektion sehr ataktisch fortgesprungen, später bewegungslos in Bauchlage.

Coffein Na. b. Dosis in 10 % Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis in 10 % Lösg g/kg	Wirkungen
0,1	0,06 (1% Lösg.)	Spontan aufgehockt, nach 1¼ Stunde Fortbewegung auf Reiz, ataktisch, aber orientiert.
0,1	0,06	Nach der Injektion Kopf erhoben, nach 47 Min. aufgehockt, gelegentlich in Seitenlage.
0,116	0,058	Richtet sich in Bauchlage auf, nach 1 Stunde ataktisch weggesprungen, nach 1¾ Sunde Fluchtversuche, ataktisch, desorientiert.
0,125	0,0625	Sofort Fortbewegung, Rückfälle mit der Hinterhand in Seitenlage.
0,1	0,08 (1% Lösg.)	Sofort in Bauchlage, „Ohren gespitzt", nach 37 Min. Fortbewegung, die Hinterhand bleibt atonisch.
0,1	0,08	Hockt sofort, nach 7 Min. Fortbewegung, ataktisch, nach 47 Min. geweckt.
0,05	0,1	Krampftod.
0,1	0,1 (1% Lösg.)	Nach Injektion ataktisch fortgesprungen, Hinterhand atonisch.
0,1	0,2	Nach 3 Min. Lähmungstod.
0,15	0,075	Nach Injektion Vorderkörper aufgerichtet, nach 13 Min. bewegt sich auf Vorderhand fort, nach 33 Min. schleppt sich von der Stelle, wach.
0,15	0,01 (1% Lösg.)	Nach Injektion Streckkrämpfe (½ Min. anhaltend), ataktische Fortbewegung.
0,15	0,02 (1% Lösg.)	Sofort Bauchlage und krampfhafte Zuckungen der Hinterhand, nach 3 Min. Fortbewegung, ataktisch, nach 11 Min. Fluchtversuche, desorientiert.
0,2	0,01 (1% Lösg.)	Sofort mit Vorderhand in Bauchlage.
0,2	0,1	Während der Injektion unruhig, nach 2 Min. Atemlähmung, Exitus.

EPHEDRIN — PIKROTOXIN.

Normaltier.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,0001	Erregt.
0,05	0,00025	Nach wenigen Minuten Tod durch Krämpfe.

EPHEDRIN — PIKROTOXIN.

Veronaltier.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,00025	Nach Injektion Kopf erhoben, Vorderhand aufgerichtet, nach 7 Min. ataktische Fortbewegung.
0,05	0,0005	Nach 6 Min. aufgehockt, nach 1 Stunde Fortbewegung ohne Ataxie.
0,05	0,00075	Nach 6 Min. aufgehockt, nach 10 Min. ataktische Fortbewegung, verhält sich nach ½ Stunde ganz normal.
0,05	0,001	Nach 21 Min. aufgehockt nach ¾ Stunde Fortbewegung, nach 1½ Stunden Rückfall in Seitenlage.
0,05	0,00125	Erhebt sich nach 1 Min. in Bauchlage, und bleibt nach 3 Min. so.
0,05	0,0015	Hockt gleich nach Injektion, nach 2 Min. geweckt, nach 1¼ Stunde Fortbewegung.

C. Drei-Stoff-Kombinationen.

EPHEDRIN — COFFEIN NA. B. — PIKROTOXIN.

Normaltier.

Ephedrin Dosis in 10 % Lösg. g/kg	Coffein Na. b. Dosis g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,1	0,0005	Längere Zeit sehr aufgeregt, sperrig.
0,075	0,15	0,0005	1 Min. nach Injektion Streckkrämpfe, Exitus.

Veronaltier.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Coffein Na.b. Dosis g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,1	0,05	0,0005	Die Weckung tritt gleich nach der Injektion ein und ist vollständig und anhaltend.
0,1	0,05	0,0005	Nach Injektion springt das Tier atakt. fort, nach 24 Min. wach, bleibt geweckt.
0,0175	0,087	0,0005	Bewegt sich nach 6 Min. ataxiefrei fort, nach 16 Min. völlig wach.
0,02	0,1	0,0005	Hockt nach Injektion gleich auf, nach ½ Stunde ataxiefrei und wach, lebhafter als Normaltier.
0,05	0,1	0,00025	Erhebt sich zur Bauchlage, hüpft nach 23 Min. ataktisch fort.
0,05	0,1	0,0005	Springt nach Injektion unsicher und desorientiert davon, nach 1 Stunde bewegt es sich noch ataktisch aber orientiert fort.
0,05	0,1	0,0005	Bewegt sich sofort atakt. weg.
0,05	0,1	0,0005	Nach Injektion Bauchlage, hockt nach 9 Min., bewegt sich nach 20 Min. ataktisch fort, nach 40 Min. völlig wach, nach 1¼ Stunde desorientiert und ataktisch.

Ephedrin Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Pikrotoxin Dosis in 1 p.m. Lösg. g/kg	Wirkungen
0,05	0,1	0,0005	Gleich in Bauchlage, nach 1 Min. bei Annäherung ataktisch weggesprungen, nach 4 Stunden Rückfälle zur Seitenlage, dann wieder aufgehockt.
0,086	0,175	0,00075	Springt sofort ataktisch davon, nach 23 Min. wenig ataktisch, völlig wach.
0,05	0,1	0,0015	Sofort fluchtartig und ataktisch davongesprungen, nach 40 Min. Fortbewegung wie Normaltier, orientiert, sichere Bewegungen.
0,075	0,15	0,002	Springt wenig ataktisch aber desorientiert, fluchtartig davon, nach 18 Min. leichter Krampf der Vorderhand.
0,1	0,2	0,002	Nach Injektion typischer Pikrotoxinkrampf, nach 33 Min. ist der Krampf zuende, nach 51 Min. Exitus.

NEOSPIRAN — COFFEIN NA. B. — EPHEDRIN.

Normaltier.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Coffein Na. b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis g/kg	Wirkungen
0,025	0,1	0,05	Aufmerksamer als normal, dabei sperrig.
0,005	0,1	0,05	Nach Injektion krampfhafte Streckbewegungen mit Lähmungserscheinungen, Exitus.

NEOSPIRAN — COFFEIN NA. B. — EPHEDRIN.

Veronaltier.

Neospiran Dosis in 2 %. Lösg. g/kg	Coffein Na.b. Dosis in 10 %. Lösg. g/kg	Ephedrin Dosis g/kg	Wirkungen
0,005 (0,2 % Lösg.)	0,005 (1% Lösg.)	0,0025	Nach Injektion in Bauchlage, schläft nach 8 Min. wieder ein (Seitenlage).
0,005	0,1	0,05	Nach 1½ Stunden noch immer nur Vorderhand in Bauchlage.
0,005	0,15	0,075	Erhebt sich mit Vorderkörper in Bauchlage, schläft nicht wieder ein.
0,005	0,175	0,087	Nach Injektion Bauchlage, nach ¼ Stunde springt das Tier bei Annäherung fluchtartig davon.
0,005	0,175	0,087	Hockt sofort, springt nach einer Stunde ataktisch davon. Bleibt geweckt.
0,005	0,175	0,087	Gleich Bauchlage, nach einer Stunde ataktische Fortbewegung mit Rückfällen in Seitenlage.
0,0025	0,175	0,087	Hockt gleich auf, hüpft nach 8 Min. davon (auf Reiz), nach 14 Min. spontane Fortbewegung, atakt., nach 1 Stunde Fortbewegungen, orientiert.
0,0025	0,175	0,087	Nach Injektion Streckkrampf, Exitus.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei sämtlichen angewandten Analeptica kam es zu allen Graden der Weckung von der leichten Besserung der reflektorischen Erregbarkeit bis zum vollen Wachwerden und spontanen Davonlaufen der Tiere. Der Grad dieser Weckung war erklärlicherweise von der Stärke der Dosierung des Analeptikums abhängig; daneben machte sich aber auch, wie aus den Tabellen ersichtlich ist, die besondere Ansprechbarkeit der Tiere sehr deutlich bemerkbar, auch bei scheinbar gleich tiefem Narkosezustand und trotzdem stets gleich lange Zeit nach Eintritt der Seitenlage gewartet wurde, ehe die Weckwirkung erfolgte. Tiere, die mehrfach benutzt worden waren, kamen in der Regel deutlich später zur Seitenlage als unbenützte Tiere. Wir hatten den Eindruck, daß junge, niedergewichtige Tiere stärker auf die analeptische Dosis ansprachen. Aus diesem Grunde war ein Urteil über die brauchbarste Dosis der Analeptica nur durch Anstellung einer Reihe gleichartiger Versuche möglich. Im einzelnen bestanden jedoch zwischen den verschiedenen Mitteln qualitativ und graduell sehr deutliche Unterschiede, wie noch näher zu besprechen sein wird.

Bei allen Mitteln mußte bis an die Grenze toxischer Erscheinungen gegangen werden, um volle Wirkung zu erhalten. Und auch dabei ergaben sich erhebliche Wirkungsunterschiede insofern bei dem einen Mittel bei der stärksten wirksamen Dosis wesentlich häufiger als beim anderen Mittel der beste Erfolg erreicht werden konnte. Beim Überschreiten der gefundenen bestwirksamen Dosis kam es bei allen Stoffen in der Regel zu schweren Krämpfen, neben denen die Weckung u. U. noch beobachtet werden konnte, die aber auch zum Teil ohne wesentliche Weckung zu zeigen, zum Tode führte. Mitunter z. B. beim Coffein kam es auch bei Überschreiten der Bestdosis zur Verlängerung oder Vertiefung der Narkose, eine Wirkung, die auch in der Literatur wiederholt berichtet wird.

Vorweggenommen werden kann, daß sich die Kombinationen fast durchweg günstiger stellten als die Einzelstoffe, sowohl hinsichtlich des Grades und der Raschheit der Weckung

als auch hinsichtlich der toxischen Nebenerscheinungen. Jedenfalls gelang es mit mehreren Kombinationen eine Anzahl von Tieren ohne merkliche Vergiftungssymptome ganz oder sehr weitgehend zu wecken. Ja, man hatte geradezu wiederholt den Eindruck, daß zwei Analeptica sich in ihrer krampfmachenden Wirkung gegenseitig hemmten. Über die Einzelergebnisse ist folgendes zu sagen:

A. Einzelstoffe:

Neospiran.

Am Normaltier sind deutliche Wirkungen bei Dosen von 0,005 g nachweisbar. Das Tier läuft mit gestellten Ohren aufgeregt umher, mit krampfhaften Spannungen der Muskulatur. Bei 10 mg kommt es zu einem vorübergehenden Streckkrampf.

Am Veronaltier kommt es ab 7,5 mg zu Weckwirkungen. Die günstigsten Weckdosen fanden wir zwischen 7,5 und 10 mg. Höhere Dosen führen zu starken Übererregungen und Krämpfen, die allerdings vorübergehend waren; zu lebensgefährlichen Krampferscheinungen kommt es erst ab 30 mg.

Auch die genannten Weckdosen zeigen in der Regel Erscheinungen der Übererregung mit gesteigerter Reflexerregbarkeit. Die Weckwirkung hielt durchwegs nur kurze Zeit an, imponierte jedoch durch die gute Weckung der kortikalen Funktionen. Die Neospirantiere wurden offensichtlich sofort vollkommen wach bei den weckenden Dosen und zeigten lebhafte Reaktion auf die Vorgänge ihrer Umgebung. Sie glichen in diesem psychischen Verhalten viel mehr dem Normaltier als die durch andere Mittel geweckten Tiere.

Pikrotoxin

machte am Normaltier in Dosen über 0,5 mg deutliche Allgemeinerscheinungen, die sich zunächst in sperrigen Bewegungen und Krampfbereitschaft, und ab 1,5 mg in Krämpfen äußern. In der den Krämpfen vorausgehenden Erregungsphase ist ebenso wie bei den nicht krampfmachenden Dosen das Wirkungsbild mehr durch muskuläre Sperrung und spastische Ruhigstellung

der Tiere gekennzeichnet und nicht wie bei Coffein und Neospiran durch gesteigerte Lebhaftigkeit.

Am Veronaltier zeigen sich 0,5 mg bereits wirksam, allerdings nur insofern, als ½ bis 1 Stunde nach Injektion Aufrichtversuche gemacht werden. Ab 0,075 mg kommt es zu sofortiger Weckwirkung. Die Weckung tritt teilts sofort auf und ist ziemlich anhaltend. Doch sind die mit einiger Sicherheit voll weckenden Dosen schon mit zum Teil gefährlichen Krampferscheinungen, die ebenfalls sehr anhaltend sind, verbunden. Im allgemeinen beherrschen die Krämpfe ab 3,0 mg das Wirkungsbild.

Coffein Natrium benzoicum.

Die günstigen Weckdosen entsprechen den am Normaltier anregenden Dosen, die ungünstigen den übererregenden.

Coffein Natr. benz. zeigt ziemlich regelmäßig in den geeigneten Dosen deutliche Weckwirkung, allerdings meistens nur bis zur Fortbewegung auf der Vorderhand. Dabei kam es besonders leicht zur Wiederherstellung ihrer Reflexerregbarkeit, während die kortikale Weckung offensichtlich weniger vollkommen war.

Die Weckung erfolgte nur einigemal unmittelbar im Anschluß an die Injektion; gewöhnlich dauerte es einige Zeit, bis eine deutliche Weckwirkung sichtbar war. Dabei waren die kleineren Dosen, und zwar 5—10 mg pro kg, sogar rascher wirksam (nach etwa ¼ Stunde) während die größeren Dosen bis etwa 0,1 g pro kg Körpergewicht im allgemeinen erst nach 1 bis 1½ Stunden zur Weckung führten. Von 0,15 g an verschlechterte sich die Weckwirkung deutlich. Es kam sogar — wie auch schon von anderer Seite aus berichtet worden ist — zu einer Vertiefung der Lähmung, von 0,35 g an zu Krämpfen, zum Teil mit tötlichem Ausgang.

Im ganzen wirkte Coffein nur für kurze Zeit und bei gleichen Dosen ungleich stark. Jedenfalls aber ist die große therapeutische Breite beachtenswert.

Ephedrin

zeigt am Normaltier in den kleinen Dosen (0,02—0,06 g pro kg) deutliche Aufregung und Atembeschleunigung. Bei höheren

Dosen kommt es zu Krampfbereitschaft und schwachen Krampferscheinungen. Ab 0,09 g beherrschen Lähmungserscheinungen das Wirkungsbild. Trotz dieser weniger starken Krampfwirkung — oder vielleicht eben deshalb — führt Ephedrin am Veronaltier im allgemeinen zu einer schneller eintretenden, deutlicheren und anhaltenderen Weckwirkung als Coffein. Als beste Dosis ergab sich 0,05 g. Merkliche Wirkung war aber schon ab 0,01 g vorhanden, ab 0,08 g erscheinen Krämpfe und Atemlähmungen.

B. Kombination aus zwei Stoffen:

Neospiran — Pikrotoxin.

Am Normaltier summieren sich die krampferregenden Wirkungen der beiden Komponenten. Am Veronaltier ergab diese Kombination unerwartet gute Resultate. Die Weckung trat mit großer Regelmäßigkeit sofort ein und war großenteils vollkommen, insbesondere auch im psychischen Verhalten. Die Tiere zeigten sogar gesteigerte Lebhaftigkeit. Außerdem wurden die krampfmachenden Wirkungen bei der Anwendung der Kombination am Veronaltier abgeschwächt. Als günstigste Dosis kann 7,5—10 mg Neospiran und 0,75—1 mg Pikrotoxin gelten.

Neospiran — Coffein Natr. benz.

Durch die Zugabe von Coffein zu Neospiran wird schon am Normaltier die krampferregende Wirkung deutlich gefördert.

Auch am Veronaltier erhöht sich in der Kombination die krampfmachende Wirkung. In den nicht krampfmachenden Dosen, und zwar 5—10 mg Neospiran und 50—75 mg Coffein zeigt sich im wesentlichen die Weckwirkung des Neospirans, die durch Coffein nicht verstärkt oder verlängert wird, aber sicherer eintritt als bei Coffein allein.

Neospiran — Ephedrin.

Die Zugabe kleiner Dosen von Ephedrin zu Neospiran erhöht am Normaltier die Krampfwirkung.

Die Weckung des Veronaltieres ist in der Kombination wesentlich besser als bei Anwendung der Einzelkomponenten. Am günstigsten erwies sich die Kombination von 2,5—7,5 mg

Neospiran mit 5 mg Ephedrin. Bei Erhöhung dieser Dosen kommt es zu Krampferscheinungen. Die bessere Weckwirkung ergibt sich aus dem günstigen Zusammenspielen der besseren und dauerhafteren Wirkung des Ephedrins auf die Bewegungsvorgänge und dem besonderen Angriff des Neospirans in der Bewußtseinssphäre, sodaß die geweckten Tiere in ihrem ganzen Verhalten mehr den Normaltieren glichen als bei der Teilweckung durch die beiden Einzelkomponenten.

Coffein Na. b. — Pikrotoxin.

Am Normaltier verstärken sich in ihrer krampferregenden Wirkung die beiden Komponenten gegenseitig.

Auch die Weckwirkung am Veronaltier ist in der Kombination deutlich verstärkt. 0,25 mg — 1,0 mg Pikrotoxin bei 50 bis 100 mg Coffein Na. b. ergeben durchweg weitgehende und anhaltende Weckung. Höhere Dosen sind wegen Krampferzeugung ungünstig.

Pikrotoxin — Ephedrin.

Die Kombination von Pikrotoxin und Ephedrin ist wie die mit Coffein gut weckend. Am Normaltier wird ebenfalls die Krampfwirkung verstärkt.

Die günstigsten Dosen liegen am Veronaltier zwischen 0,25—1,0 mg Pikrotoxin mit 50 mg Ephedrin. Höhere Dosen Pikrotoxin wirkten merkwürdigerweise weniger gut weckend.

Coffein Na. b. — Ephedrin.

Am Normaltier wird durch die Zugabe von Ephedrin die krampfmachende Coffeinwirkung deutlich verstärkt. Bei Steigerung der Ephedrindosis über 0,075 g kommt es jedoch zu einem in der Hauptsache unter Lähmungserscheinungen verlaufenden Exitus. (Ephedrinwirkung.)

Am Veronaltier erwies sich die Kombination wesentlich wirksamer als die beiden Einzelkomponenten bezüglich Raschheit, Grad und Dauer der Weckwirkung. Am wirksamsten kann die Kombination 0,1 g Coffein Na. b. und 0,05 g Ephedrin gelten. Hinsichtlich therapeutischer Breite ist es jedoch günstiger, das Verhältnis 0,1 g Coffein Na. b. zu 0,025 g Ephedrin zu wählen.

C. Kombinationen aus drei Stoffen:

Es wurden bei der Prüfung von Kombinationen aus drei Komponenten die bei den Zwei-Stoff-Kombinationen gefundenen günstigsten Dosen vereinigt.

Pikrotoxin — Ephedrin — Coffein Natr. benz.

Die Wirksamkeit stieg damit erklärlicherweise an, jedoch nicht nur hinsichtlich der Weckung, sondern auch hinsichtlich der Krampfwirkung am normalen und gelähmten Tier. Günstigste Weckung ergab sich bei 0,5 mg — 1,0 mg Pikrotoxin mit 10—50 mg Ephedrin und 50—100 mg Natr. benz.

Neospiran — Ephedrin — Coffein Natr. benz.

Die günstigste Weckwirkung liegt zwischen 5,0 und 7,5 mg Neospiran mit 50—75 mg Ephedrin und 100—150 mg Coffein. Die Wirkung ist dabei sichtlich besser als bei Ein-Stoff- und Zwei-Stoff-Anwendung dieser Mittel, bleibt jedoch noch hinter der Drei-Stoff-Kombination mit Pikrotoxin zurück.

Es ist zu erwarten, daß die Zugabe von Pikrotoxin, also eine Vier-Stoff-Kombination, die günstigste Wirkung haben wird.

Gesamtergebnis.

Das Gesamtergebnis der vorstehenden Versuche läßt sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

Durch Veronalnatrium (0,18 g i. v.) bis zum „Toleranzstadium" (Seitenlage ohne Stellreflexe bei erhaltenem Cornealreflex) narkotisierte Kaninchen, werden durch alle vier von uns untersuchten Analeptica geweckt. Bei allen vier Analeptica konnten Weckungen bis zur spontanen Fortbewegung der Tiere erzielt werden; hinsichtlich der Vollkommenheit und Dauerhaftigkeit der Weckung, hinsichtlich der Sicherheit und Regelmäßigkeit ihres Eintretens und des Miteintretens von Nebenerscheinungen (Erscheinungen von Übererregung) bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Stoffen. Unterschiede bestehen auch offensichtlich in der Qualität ihrer Weckwirkung, also ihres bevorzugten Angriffspunktes im Zentralnervensystem. So ist für Pikrotoxin vor allem die Dauerhaftigkeit seiner Wirkung bei relativ spätem Eintritt charakteristisch; für Neospiran der sehr rasch und kurzdauernde, dafür aber mehr als bei den andern die Bewußtseinssphäre erfassende Effekt.

Besonders wichtig erscheint es uns aber, daß die gleichzeitige Anwendung verschiedener Analeptica, die bisher systematisch noch relativ wenig untersucht worden ist, ganz wesentlich mehr erreicht als auch die bestwirksame Einzelsubstanz. Am günstigsten fanden wir die Weckwirkung bei Kombination von drei Analeptica. Es wäre aber zu prüfen, ob durch Kombination aller vier Stoffe vielleicht noch mehr zu erreichen sein wird.

Es hängt diese günstige Wirkung der Kombinationen, wie es uns scheint, weniger mit einer gegenseitigen Verstärkung ihrer Einzelwirkungen zusammen, sondern mehr in der Ergänzung und Zusammenfassung der z. T. verschiedenartigen Einzelwirkungen zum Angriff auf möglichst breiter Front. Es muß aber auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß für die durchschlagendere Wirkung der Kombinationen neben dem unmittelbaren Zusammenwirken der excitierenden antinarkoti-

schen Eigenschaften auch noch das Dazukommen anderer Wirkungseigenschaften der verwandten Stoffe von Bedeutung ist; so z. B. die diuretische und dadurch entgiftende Wirkung des Coffeins oder die Kreislauf- und Stoffwechselwirkungen der den Sympathikus erregenden Mittel.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. F. Haffner für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Ausarbeitung, ebenso Herrn Dr. W. Schmid für die Anleitung bei den Versuchen, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Airilla:	Archive Internat. de pharmacodyn. et de thérap. Bd. 23, 1913, 453.
Arnett:	I. Americ. Med. Assoc. 100, 1593 [1933].
Barlow:	Journal of Pharmakol. Bd. 55, S. 1, 1935.
Beck u. Lendle:	Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 167, 1932.
Binz:	Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 9, S. 31, 1878.
Chen u. Schmidt:	Journ. of Pharm. and Exp. Therapeut. Bd. 23, 1924.
Dost:	Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 167, 1934.
Glauner:	Inaug.-Diss., Tübingen 1932.
Gottlieb:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 39.
Gower u. van de Erve:	Journ, of Pharmacol., Bd. 48, S. 141, 1933.
Haffner, Schellong, Baetzner:	Med. Klin. Nr. 48, 1935.
Isenberger u. Rice:	Journ. of Pharmacol., Bd. 58, 1936.
Isenberger u. Rice:	Journ. of Pharmacol, Bd. 37, S. 464.
Janota:	Med. Klin. 1931, Nr. 8.
Krantz, Carr, Beck:	The Journal of Pharmacolog. and Experim. Therapeutics, Vol. 61, Oct. 1937, Nr. 2.
Kreitmair:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 120.
Kreitmair:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 187, 4/5, S. 607.
Linegar, Dille, Koppanyi:	Science, Vol. 82, Nr. 2129, S. 376.
Linegar, Dille, Koppanyi:	Proceedings Society for Exper. Biology, Bd. 33, 364, 1935/36.
Maloney, Fitch and Tatum:	Journ. of Pharmacol. 41, 1931.
Maloney:	Journ. of Pharmacol. 42/43, 1931, S. 267.
Maloney and Tatum:	Journ. of Pharmacol. 44, Nr. 3, 1932.
Meyer-Gottlieb:	Experiment. Pharmakol.
Morita:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 78, S. 218, 1915.
Moritsch:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 168, 1932.
Münz:	Inaug.-Diss. Tübingen 1935.
Nagel:	Arch. f. exp. Path. u. Parmakol, Bd. 110, 1925.
Raginsky u. Bourne:	Journ. Pharm. and Experim. Ther. 43, 209, 1931.
Schmiedeberg:	Grundriß d. Pharmakol. 1906.
Schön:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 113, 1926.
Schwoerer:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm Bd. 176, 1934.
Störtebecker:	Klin. Wochschr. 16, Jahrg. Nr. 9.
Tartler:	Inaug.-Diss. Giessen 1929.
Wagner:	Inaug.-Diss. Giessen 1931.
Wieland u. Pulewka.	Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 120. 1927, S. 174.
Zipf u. Mertins:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 184, H. 6, S. 702.

Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, 12. Tagung 1935.

Lebenslauf.

Ich, Hellmut Fronius, wurde am 9. April 1914 in Hermannstadt in Siebenbürgen geboren. Hier besuchte ich die deutsche Volksschule und das deutsche Gymnasium, an dem ich im Juli 1931 das rumänische Reifezeugnis erhielt. Vor Erlangung der deutschen Hochschulreife studierte ich 2 Semester Medizin in Montpellier und konnte dann mit dem Studium in Deutschland beginnen. Die vorklinischen Semester verbrachte ich in Hamburg, wo ich im Oktober 1933 den ersten Teil, im März 1935 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand. Im Anschluß an 6 klinische Semester in Tübingen gedenke ich im Frühjahr 1938 das medizinische Staatsexamen abzulegen.